

白僵菌天然产物及其药理活性和生物合成研究进展

谢丽媛¹, 尹文兵², 李伟^{2,3*}, 高伟^{1*}

¹首都医科大学 中医药学院, 北京 100069; ²中国科学院微生物研究所, 真菌学国家重点实验室, 北京 100101;

³河南省科学院生物研究所有限责任公司, 郑州 450008

摘要:白僵菌是重要的昆虫病原真菌, 能产生多肽类、聚酮类、生物碱类、苯丙素类、萜类、核苷类等多种结构类型的天然产物, 其中很多天然产物显示出优良的抗肿瘤、抗菌、抗病毒和杀虫等活性, 具有极大的应用开发潜力。随着白僵菌基因组测序的完成, 白僵菌素、白僵菌交酯、球孢交酯、卵孢素及纤维素素等活性分子的生物合成基因簇及其生物合成机制已得到阐明, 这些研究将大大促进白僵菌来源的新结构活性天然产物的基因组挖掘和发现以及已知重要活性分子的开发应用。本文对已知白僵菌产生的天然产物、药理活性及重要活性分子的生物合成途径进行了概括总结, 为系统开发白僵菌天然产物资源提供参考。

关键词:白僵菌; 天然产物; 生物活性; 基因簇; 生物合成

中图分类号: R284; R285

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2021)1-0150-15

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2021.1.018

Advance on natural products and their pharmacological activities and biosynthesis from *Beauveria* species

XIE Li-yuan¹, YIN Wen-Bing², LI Wei^{2,3*}, GAO Wei^{1*}

¹Capital Medical University, School of Chinese Medicine, Beijing 100069, China;

²Institute of Microbiology Chinese Academy of Sciences, State Key Laboratory of Mycology, Beijing 100101, China;

³Henan Academy of Science Institute of Biology Co., Ltd., Zhengzhou 450008, China

Abstract: *Beauveria* species are important entomopathogenic fungi producing a large variety of natural products including peptides, polyketides, alkaloids, phenylpropanoids, terpenes and nucleosides. These compounds show various bioactivities such as anti-tumor, insecticidal activity, antibacterial action and antiviral activity. Moreover, the biosynthesis pathways of some active molecules including beauvericin, beauveriolide, bassianolide, oosporein and tenellin have been explored based on the development of genome sequencing technology and genetic manipulation. All of which provide a good foundation for discovery of unknown structures by genome mining and application of known active molecules in *Beauveria* species. In this review, the chemical constituents, bioactivities and the biosynthesis pathways of natural products produced in *Beauveria* spp. were summarized, and all of which provided the reasons for exploiting systematically the natural product resources in *Beauveria* species.

Key words: *Beauveria*; natural products; bioactivity; gene cluster; biosynthesis

白僵菌属(*Beauveria*)真菌属于子囊菌门(Ascomycotina)粪壳菌纲(Sordariomycetes)肉座菌目(Hypocreales)虫草菌科(Cordycipitaceae), 是一类常见的昆虫寄生菌。该属中的球孢白僵菌(*Beauveria bassiana* (Bals.) Vuillant)感染或人工接种于蚕蛾科

昆虫家蚕(*Bombyx mori* Linnaeus)4~5龄的幼虫后使其死亡而形成的干燥体称为僵蚕, 是一味传统中药, 可用于肝风夹痰, 惊痫抽搐, 小儿急惊, 破伤风, 中风口喎, 风热头痛, 目赤咽痛, 风疹瘙痒, 发颐疔腮等。研究发现, 白僵菌次级代谢产物是僵蚕活性的重要物质基础, 且具有较好的药理活性和生物活性。研究人员对该属真菌中的次级代谢产物及其生物合成途径进行了广泛的研究, 迄今为止, 已从该属真菌中分离得到了多肽类、聚酮类、生物碱类、苯丙素类、萜类、核苷类等多种结构类型的化合物约158个,

收稿日期: 2020-07-22 接受日期: 2020-10-23

基金项目: 北京高等学校高水平人才交叉培养“实培计划”毕业设计(科研类)协同项目; 河南省科学院省级特聘研究员项目(200505006)

*通信作者 Tel: 86-10-64806986; E-mail: liw@im.ac.cn, weigao@ccmu.edu.cn

NCBI 数据库中公开了 17 个白僵菌菌株的基因组测序数据,白僵菌素、白僵菌交酯、球孢交酯、卵孢素及纤维素等活性分子的生物合成基因簇及其生物合成途径也已得到阐明。本文就白僵菌属真菌产生的天然产物、药理活性及生物合成途径等方面的最新研究成果进行全面的总结,为白僵菌来源的新结构活性天然产物的基因组挖掘以及已知重要活性分子资源的深入开发应用提供参考。

1 化学成分和药理活性

1.1 多肽类化合物

多肽类化合物是白僵菌属真菌产生的一类主要化合物类型,目前已发现大约 78 个多肽类化合物,包括核糖体多肽类(ribosomal peptides)和非核糖体

多肽类(non-ribosomal peptides, NRPs),研究较为广泛的有白僵菌素(beauvericins)、白僵菌交酯(beauverolides)、球孢交酯(bassianolide)等。

1.1.1 核糖体多肽类化合物

核糖体多肽类化合物是核糖体以 mRNA 作为模板,利用 20 种常见的蛋白源氨基酸进行合成得到的产物(个别生物可利用硒代半胱氨酸和吡咯赖氨酸)。化合物 1~14 为从球孢白僵菌中分离发现的核糖体多肽类化合物(见图 1),这些化合物为铁载体及相关的衍生物,但其中仅含两个(1、3~8)或三个异羟肟酸基团的化合物(14)显示出铁结合活性^[1]。

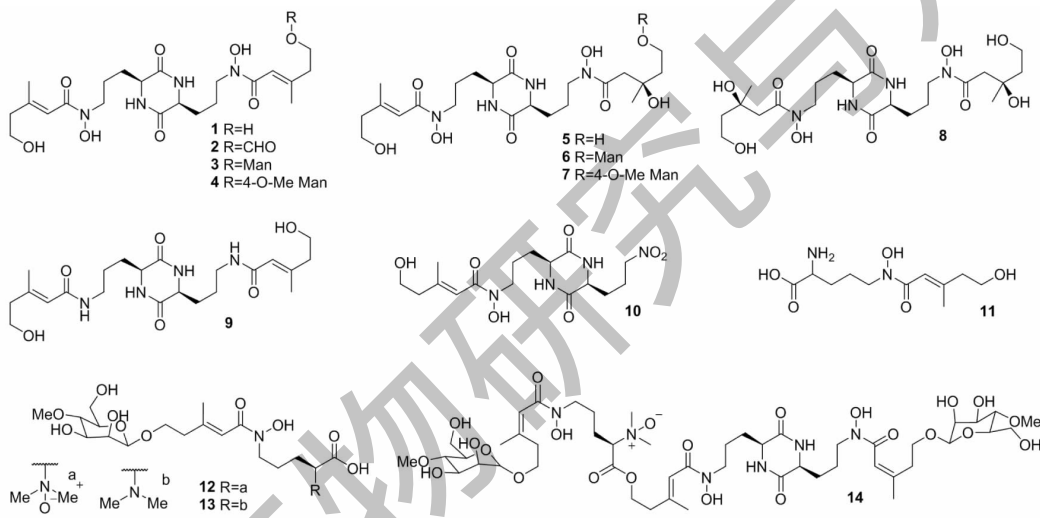


图 1 核糖体多肽类化合物 1~14 的结构

Fig. 1 Structures of the ribosomal peptides 1-14

1.1.2 非核糖体多肽类化合物

非核糖体多肽类化合物是不依赖 mRNA 或其他 RNA 模板,利用蛋白源氨基酸或非蛋白源氨基酸,通过非核糖体肽合成酶进行催化合成,非核糖体肽合成酶中每个腺苷酰化结构域的特异性决定了被选择和激活氨基酸的种类和数量。目前已经在白僵菌中分离得到约有 64 个 NRPS 类型的化合物,其中多为环缩肽类,代表性的六元环缩肽类化合物有白僵菌素(beauvericins)、isaridins、破坏素(destruxins)和 isariins 及其衍生物(见图 2)。

白僵菌素及其衍生物的核心结构由三个氨基酸残基与三个羟肟酸残基交替连接构成,从白僵菌中分离得到的白僵菌素类化合物包括白僵菌素(15)、白僵菌素 A~F(16~19、23、24)及其衍生物 al-

lobeauvericins A~C(20~22)。白僵菌素(15)从球孢白僵菌的菌丝体中首次分离得到,因其具有抗肿瘤、杀虫、抗菌、抗病毒等多种药理活性而得到广泛研究。例如,白僵菌素对人乳腺癌、非小细胞肺癌等多种肿瘤细胞均具有较好的药理活性^[2],其抗癌作用机制与氧化应激^[3]、刺激细胞内钙离子浓度升高^[4]、诱导细胞周期停滞^[4-6]及细胞凋亡^[2,5]、抑制肿瘤细胞迁移及肿瘤中新血管生成^[2]等有关。白僵菌素还具有较好的杀虫活性,可有效杀灭 *Aedes aegypti*、*Calliphora erythrocephala*、*Leptinotarsa decemlineata*、*Lygus* spp. 等多种害虫^[7]。白僵菌素 A~B(16,17)也是从球孢白僵菌中首次分离得到的,白僵菌素 D~F(19、23、24)则是 *Beauveria* sp. FKI-1366 中分离得到,白僵菌素 C(18)以及 allobauveri-

cin A ~ C (**20 ~ 22**) 则于 *Beauveria* sp. 中分离得到, 这些化合物均具有较好的杀虫活性, 可有效杀灭蚊子幼虫、苍蝇、有色甲虫等害虫, 白僵菌素 A ~ B (**16, 17**) 和 allobauvericin A ~ C (**20 ~ 22**) 对疟原虫均有较好的杀灭作用, 其 IC_{50} 分别为 2.3、2.8、2.5、3.0 和 1.9 μM ^[8]。白僵菌素对人、动物和植物的多种病原菌均具有很强的抗菌活性, 且对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌无选择性, 其抗菌作用机制与细菌细胞壁无关, 可能与细菌细胞器或某些酶系统有关^[2]。白僵菌素虽无抗真菌活性, 但当其与酮康唑或咪康唑合用时具有显著的抗 *Candida parapsilosis* 活性^[2]; 还可通过阻断多药外排和抑制全局调节剂 TORC1 激酶增强吡咯类抗真菌药对耐唑类念珠菌的活性^[9]。白僵菌素 A、D ~ F (**16, 19, 23, 24**) 还可增强咪康唑的抗真菌活性, 其中白僵菌素 D (**19**) 和白僵菌素 E (**23**) 可显著增强咪康唑对氟康唑耐药型白色念珠菌的活性^[10]。白僵菌素还是一种强抗炎剂, 可通过抑制 Src 和 Syk 来减弱 NF- κ B 依赖性炎症反应^[11], 并通过抑制炎症反应并诱导炎症细胞凋亡来减轻哮喘^[12]。此外, 白僵菌素可通过有效抑制 ACAT 活性降低胆固醇^[13], 还可通过抑制 HIV-1 整合酶来发挥抗 HIV 活性^[14]。

Isaridin 及其衍生物是由 α -羟基酸、 β -丙氨酸和另外四个 α -氨基酸组成的六元环缩肽类化合物。目前从 *B. felina* 中分离得到 isaridins A、B (**25, 26**)、isaridin C₂ (**27**)、isaridins E-G (**28, 31, 32**)、desmethylisaridins C₁、C₂ (**29, 33**)、desmethylisaridin E (**30**) 和 desmethylisaridin G (**34**) 10 个 isaridins 类化合物^[15, 16]。研究发现, desmethylisaridin C₁ (**33**) 具有一定的抗大肠杆菌活性, 其 MIC 值为 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[15]; 而 desmethylisaridin E (**30**) 和 desmethylisaridin C₂ (**29**) 则可分别通过抑制超氧阴离子产生和抑制弹性蛋白酶释放来发挥抗炎作用, 其 IC_{50} 值分别为 $10.00 \pm 0.80 \mu\text{M}$ 和 $10.01 \pm 0.46 \mu\text{M}$ ^[16]。

破坏素及其衍生物基本结构中含一个羧基残基和五个氨基酸残基, 从白僵菌 *B. felina* 中分离得到的破坏素及衍生物有 destruxin A (**35**)、destruxin A₁ (**36**)、destruxin A₄ (**37**)、roseotoxin B (**38**)、[β -Me-Pro] destruxin E chlorohydrin (**39**)、chlorohydrin destruxin A₄ (**40**)、destruxin E chlorohydrin (**41**)、destruxin E diol (**42**)、destruxin Ed₁ (**43**)、desmethyldestruxin C (**44**)、destruxin C (**45**)、roseotoxin C (**46**)、destruxins B、B₁ (**47, 48**)、homodestruxin B (**49**)、ro-

seotoxin A (**50**)、destruxin C₂ (**51**)、destruxin D₂ (**52**)、destruxin E₁ (**53**)、destruxins D、D₁ (**54, 55**)、destruxin F (**56**)、hydroxydestruxin B (**57**)、hydroxyhomodestruxin B (**58**)、[Phe³, N-Me-Val⁵] destruxin B (**59**)、pseudodestruxins B、C (**60, 61**) 在内的 27 种破坏素类化合物^[17-19]。破坏素类化合物具有广泛的杀虫、植物毒性活性, 例如: destruxin A (**35**) 和 destruxins B、B₁ (**47, 48**) 对白血病细胞和脾淋巴细胞具有较好的细胞毒性作用^[20], destruxin B (**47**) 对大鼠心肌组织具有正性变力作用和负性变时作用, destruxin B (**47**) 和 homodestruxin B (**49**) 可抑制乙型肝炎病毒表面抗原, destruxin B (**47**) 还可作为液泡型 ATP 酶的特异性、剂量依赖性和可逆性抑制剂, chlorohydrin destruxin A₄ (**40**) 则可作为促红细胞生成素诱导剂^[21]。绿僵菌 *Metarhizium robertsii* 也可产生破坏素及其衍生物, 且其生物合成途径已经阐明^[22], 通过生物合成簇的骨架基因 *DtxS1* 的 BlastP 分析比对, 在已测序的白僵菌基因组中没有发现合成破坏素的相似功能基因, 但与白僵菌中的环孢菌素 C 合成酶 (cyclosporin synthase)、球孢交酯合成酶 (bassianolide synthase)、白僵菌素合成酶 (beauvericin synthetase) 和恩镰孢菌素成酶 (enniatin synthase) 的相似性达 40% 左右。

从白僵菌中还产生具有多种活性的 isariin、scopularide、isarfelin、球孢交酯和 bassiatin 等多种其他非核糖体多肽类化合物。例如: Baute 等^[23] 从 *Isaria felina* (= *B. felina*) 中分离得到化合物 isariin 和 isariins B ~ D (**62 ~ 65**), 其中仅 isariin C (**64**) 和 isariin D (**65**) 具有较好的杀虫活性; Langenfeld 等^[24] 从 *B. felina* 中分离得到的化合物 iso-isariin B (**66**) 对象虫类害虫有一定杀灭作用, 其 LD₅₀ 为 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 而 iso-isariin D (**67**) 具有很强的卤虫致死性, 其 LD₅₀ 为 26.58 μM ^[17]; Elbanna 等^[25] 从 *Beauveria* sp. CMB-F585 中分离得到的 scopularides C-G (**68 ~ 72**), 但并没有明显的抗细菌、抗真菌或抗癌活性; 有研究从白僵菌中分离得到了环孢菌素 A (**73**), 环孢菌素 A 作为免疫抑制剂被广泛应用于器官移植以及自身免疫病的治疗, 还具有一定的抗肿瘤、抗寄生虫、抗真菌、抗 HIV 和丙型肝炎病毒等活性^[26]。Guo 等^[27] 从 *I. felina* 中分离得到的 isarfelins 类化合物 isarfelins A、B (**74, 75**) 具有一定的杀虫、抗菌等活性; Geng 等^[28] 则从 *Beauveria amorphia* 中分离得到了具有酪氨酸酶抑制活性的槲寄生酰胺 (**76**); 从

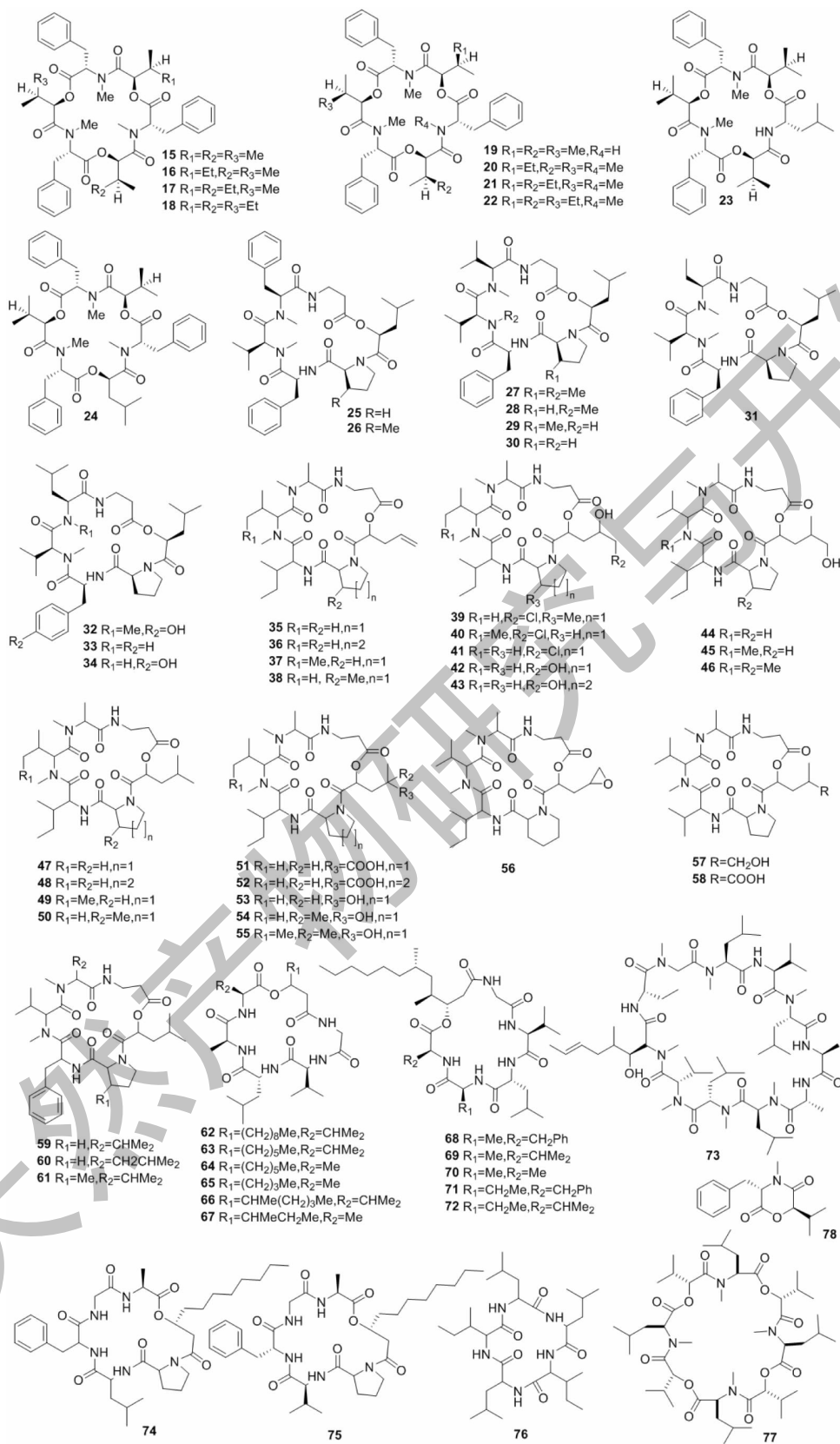


图2 非核糖体多肽类化合物 15~78 的结构

Fig. 2 Structures of the nonribosomal peptides 15-78

B. bassiana 中分离得到的球孢交酯(77)具有一定的抗癌、抗疟原虫、抗分枝杆菌^[29]、杀虫^[30]等活性;从 *B. bassiana* K-717 中分离得到的血小板聚集抑制因子 bassiatin (78) 对 HeLa 细胞、L929 细胞和 MDA-MB-231 乳腺癌细胞均具有细胞毒性作用^[31],对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)也有效^[32]。

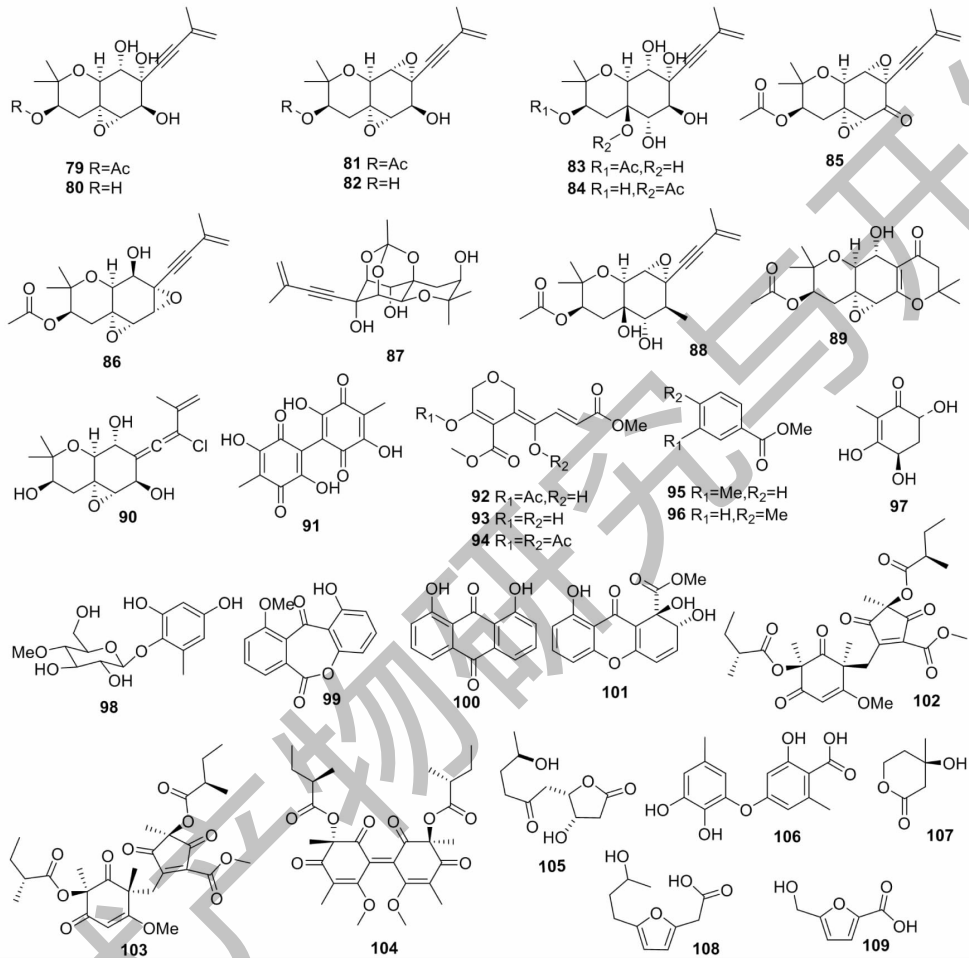


图3 聚酮类化合物 79~109 的结构

Fig. 3 Structures of the polyketides 79-109

白僵菌能产生包括 oxirapentyns A~L(79~90) 在内的 12 个 oxirapentyns 类化合物,并展示了重要的活性。Oxirapentyn A(79)从 *B. felina* SANK 13682 中首次分离得到,具有一定的细胞毒性^[33];Smetanina 和 Yurchenko 等^[33-35]先后从 *I. felina* 中分离得到了 oxirapentyns B~D(80~82)、oxirapentyn L(90) 和 oxirapentyns E~K(83~89),其中 oxirapentyn E(83) 可作为植物生长促进剂来促进玉米和大麦的生长。卵孢素(91)是从 *B. bassiana* 中分离得到的一种红色素,具有一定的细胞毒性,可通过诱导氧化应激使 ROS 和丙二醛水平升高影响线粒体膜电位,造成

1.2 聚酮类化合物

聚酮类化合物(polyketides, PKs)是通过聚酮合酶利用乙酰辅酶 A 和丙二酸单酰辅酶 A 作为构造单元合成的一类化合物,其终产物来源于聚酮中间体。目前已从白僵菌中分离得到了 31 个聚酮类化合物(见图 3),而且具有一定的药理活性和生物活性。

DNA 损伤而诱导细胞凋亡^[36]。卵孢素具有一定的杀虫作用,在球孢白僵菌将宿主杀死后,卵孢素还可以发挥其抗菌作用,抑制其他微生物生长,以保证球孢白僵菌更好地利用宿主营养进行生长繁殖^[37]。Smetanina 等^[38]从 *I. felina* KMM 4639 中分离得到了化合物 isariketides A 和 B(92, 93) 和 isariketide A acetate(94),其中 isariketide A(92) 和 isariketide A acetate(94) 对 22Rv1、PC-3 和 LNCaP 细胞具有一定的细胞毒性。Gao 等^[39]从油松毛虫病病原真菌布氏白僵菌 *B. brongniartii* 中分离得到具有杀虫活性的小分子毒素物质间甲基苯甲酸甲酯(95) 和对甲基

苯甲酸甲酯(96),这两个化合物都对油松毛虫现出很高的注射毒性,但其饲喂毒性和表皮接触毒性不高。Hu等^[40]通过活性导向的分离从*B. amorpha*中分离得到了具有自由基清除活性的(-)-terredionol(97)和6-methyl-2,4-dihydroxyphenyl 4-O-methyl-beta-D-glucopyranoside(98),后者具有与Trolox™C、抗坏血酸或槲皮素相当的自由基清除活性和脂质过氧化抑制活性。Yamazaki等^[41]从*B. bassiana* TPU942中分离得到了1-hydroxy-10-methoxy-dibenz[b,e]oxepin-6,11-dione(99)、chrysazin(100)和globosuxanthone A(101),其中后两种化合物具有抗白色念珠菌活性,globosuxanthone A(101)还可以抑制HCT-15(结肠)和Jurkat(T细胞淋巴瘤)的生长,其IC₅₀值分别为10.7和2.3 μM。Oller-López等^[42]从*B. bassiana*中分离得到了(+)-bassianolone(105),该化合物为抗菌化合物cephalosporolides E和cephalosporolides F的前体,具有一定的抗革兰氏阳性菌和抗真菌等活性。Zenitani等^[43]从*B. feline* QN22047中分离得到化合物gerfelin(106),该化合物可以非竞争性地抑制hGGPP合酶介导的香叶基二磷酸的合成。Lee等^[44]从*B. bassiana*中分离得到了beauvetraones A~C(102~104),其独特的结构特点暗示了该类化合物可能在*B. bassiana*抗氧化应激过程中起作用。此外,Krasnoff等^[1]从*B. bassiana*中分离得到了铁载体相关化合物mevalonolactone(107),Luo等^[45]从*B. bassiana* Δ*BbPaeC*突变体中分离纯化到了黄色化合物bassianolone B(108),de Souza Daniel等^[46]则从*B. bassiana*中分离得到了具有抗菌活性的化合物5-hydroxymethyl-2-furanoic acid(109)。

1.3 聚酮-非核糖体多肽杂合类化合物

PK-NRP(polyketide-nonribosomal peptides)杂合化合物是经过聚酮合酶和非核糖体多肽合酶协同作用催化形成的一类化合物,目前在白僵菌属真菌中分离得到的PK-NRP杂合化合物约有36个,其中多数为白僵菌交酯类化合物(见图4),该类化合物也展示了优良的药理活性和生物活性。

白僵菌交酯类化合物属于四元环缩肽类化合物,由一个羧基酸和三个氨基酸组成,并偶联一个多烯链。目前已从白僵菌中分离得到27个白僵菌交酯类化合物。Elsworth等^[47]从*B. bassiana*中先后分离得到了白僵菌交酯类化合物beauverolide A(110)、beauverolide B(129)、beauverolide Ba(123)、

beauverolide C(130)、beauverolide Ca(121)、beauverolides D、E(111、112)、beauverolide Ea(119)、beauverolide F(113)、beauverolide Fa(118)、beauverolides H~I(127、128);Grove等^[48]从*B. bassiana*中分离得到了beauverolide Ba(123)、beauverolide Ca(121)、beauverolide Ja(114)和beauverolide Ka(115);Jegorov等^[49]从*B. tenella*中分离得到了beauverolide L(131)和beauverolide La(120);Kuzma等^[50]从*B. bassiana*中分离得到了beauverolide M(132)、beauverolide N(126)和beauverolide P(133);Mochizuki和Namatame等从*Beauveria* sp.中分别分离得到了beauverolide I(125)、beauverolide II(124)^[51]和beauverolide III(117)^[52];Matsuda等^[53]则从*Beauveria* sp. FO-6979中分离得到beauverolide IV(136)、beauverolide V(116)、beauverolides VI、VII(134、135)和beauverolide VIII(122)。上述白僵菌交酯类化合物具有广泛的药理活性,例如:beauverolide L(131)可以通过靶向MCP-1、MMP2和CTGF途径抑制成肌纤维细胞分化来减轻肺纤维化^[54];beauverolide I(125)具有一定的抗衰老作用,可作为抗衰老剂的潜在先导化合物^[55];beauverolide III(117)可有效抑制脂滴形成,从而对动脉粥样硬化的早期事件产生影响^[56]。

球孢菌素(137)和纤维素(138)为从*B. tenella*和*B. bassiana*中分离得到的两种黄色化合物,它们均具有较好的杀虫作用。此外,纤维素还可作为铁螯合剂防止球孢白僵菌中因铁过载诱导产生的活性氧的毒性^[57]。Andrioli等^[58]从白僵菌中分离得到pyridovericin-N-O-(4-O-methyl-β-d-glucopyranoside)(139)、pretenellin B(140)、pyridovericin(141)、1-methyl-11-hydroxylumichrome(142)和lumichrome(143)等化合物,其中pyridovericin(141)具有一定的细胞毒性。此外,Neumann和Takahashi等^[59,60]分别从*B. bassiana*中分离到了具有中等细胞毒性的tetramic acid衍生物beauversetin(144)和活性未知的化合物pyridomacrolidin(145)。

1.4 其他类型化合物

白僵菌还产生生物碱、苯丙素类、萜类和核苷类等其他类型的化合物,其中146~149为生物碱类化合物,150~152为苯丙素类化合物,153~155为萜类化合物,156~158为核苷类化合物(见图5),这些化合物也具有多样的生物活性。例如:Fan等^[61]从*B. tenella*发酵液中分离纯化出2-哌啶酮(146)、

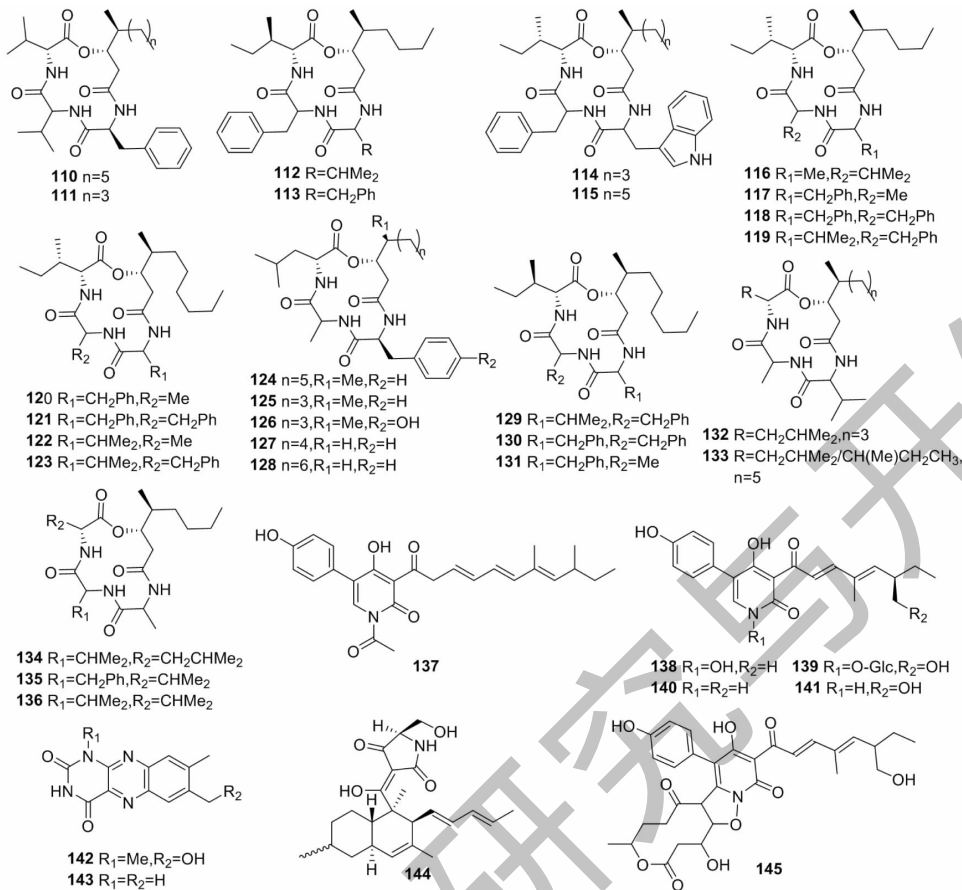


图4 PKS-NRPS 杂合化合物 110 ~ 145 的结构

Fig. 4 Structures of the NRPS-PKS hybrids 110-145

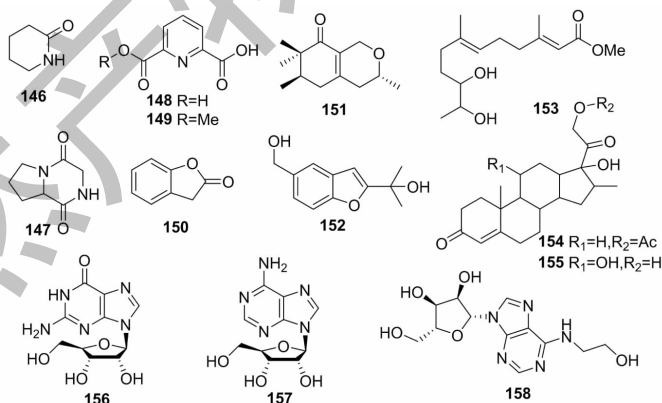


图5 其他类型化合物 146 ~ 158 的结构

Fig. 5 Structures of other compounds 146-158

六氢化-吡咯环[1,2-a]吡嗪-1,4-二酮(147)和2-香豆满酮(150)多个化合物,其中2-哌啶酮和2-香豆满酮对油松毛虫具有显著的杀灭活性;Du等^[17]从*B. felina* EN-135中分离得到了felinones A、B(151、152),其中felinone B(152)对铜绿假单胞菌具有一

定的抑制活性;Baek和Geng等^[62,28]分别从*B. bassiana* CS1029和中*B. amorpha*分离得到的dhFAME(153)和2'-氨基-2'-脱氧鸟苷(156)均具有抑制黑色素生成的活性;Liu等^[63]首次从*B. bassiana*中分离得到了 N^6 -(2-羟乙基)腺苷(HEA)(158),该化合

物是第一个生物来源的钙拮抗剂,具有抑制肿瘤细胞增殖、抗炎、杀虫、保护肾脏和镇静等药理活性,说明该白僵菌菌株可作为 HEA 的来源,具有广阔的研究前景。此外,de Souza Daniel 等^[46]从 *B. bassiana* 的乙酸乙酯提取物中分离得到了 pyridine-2,6-dicarboxylic acid (**148**) 和 monomethyl dipicolinate (**149**),从丁醇提取物中分离得到了 β -adenosine (**157**);而

Yang 等^[64]则从白僵菌中分离得到了高效糖皮质激素地塞米松合成的中间体 16 α -甲基-RSA (**154**) 及其 11 α -羟基化产物 (**155**)。

由此可见,白僵菌产生的结构和种类复杂多样的天然产物具有优良的药理活性和生物活性(见表 1),展现出极大的应用和开发潜力。

表 1 白僵菌产生具有药理活性的主要天然产物

Table 1 natural products produced in *Beauveria* spp. with pharmacological activities

生物活性 Bioactivity	化合物 Compound	参考文献 Ref.
抗肿瘤活性 Antitumor activity	白僵菌素(15)、destruxin A(35)、destruxins B、B ₁ (47 , 48)、环孢菌素 A(73)、球孢交酯(77)、bassiatin(78)、oxirapentyn A(79)、卵孢素(91)、isariketide A(92)、isariketide A acetate(94)、globosuxanthone A(101)、pyridovericin(141)、beauversein(144)、HEA(158)	2-8,34,37,40,42,45,48,51,68,69,73
杀虫活性 Insecticidal activity	白僵菌素(15)、白僵菌素 A ~ F(16 ~ 19 , 23 , 24)、allobeauvericins A ~ C(20 ~ 22)、isariins C-D(64 , 65)、iso-isariin B(66)、iso-isariin D(67)、环孢菌素 A(73)、isarfelins A-B(74 , 75)、球孢交酯(77)、卵孢素(91)、间甲基苯甲酸甲酯(95)、对甲基苯甲酸甲酯(96)、球孢菌素(137)、纤细素(138)、2-哌啶酮(146)、2-香豆满酮(150)、HEA(158)	9-12,25,31,32,34,35,38,46,49,70,73
抗细菌活性 Antimicrobial activity	白僵菌素(15)、desmethyisaridin C ₁ (33)、isarfelins A、B(74 , 75)、球孢交酯(77)、bassiatin(78)、卵孢素(91)、(+)-bassianolone(105)、5-hydroxymethyl-2-furanoic acid(109)、felinones B(152)	2,23,25,35,39,41,47,52,56,
抗真菌活性 Antifungal activity	白僵菌素(15)、白僵菌素 A(16)、白僵菌素 D ~ F(19 , 23 , 24)、环孢菌素 A(73)、chrysazin(100)、globosuxanthone A(101)、(+)-bassianolone(105)	2,13-15,34,51,52
抗病毒活性 Antiviral activity	白僵菌素(15)、destruxin B(47)、homodestruxin B(49)、环孢菌素 A(73)、	19,29,34
抗炎活性 Anti-inflammatory activity	白僵菌素(15)、desmethyisaridin E(30)、desmethyisaridin C ₂ (29)、HEA(158)	16,17,24,73
ATP 酶抑制活性 ATP enzyme inhibitory activity	Destruxin B(47)	29
免疫抑制活性 Immunosuppressive activity	环孢菌素 A(73)	34
降胆固醇活性 Cholesterol-lowering activity	白僵菌素(15)、beauverolide III(117)	18,66

2 白僵菌天然产物生物合成研究

随着基因组测序技术的发展,多种白僵菌菌株的基因组测序已经完成。目前白僵菌素、白僵菌交

酯类化合物、球孢交酯、卵孢素和纤细素的生物合成基因及其功能已经得到克隆和验证(见表 2),其生物合成途径也得到了较为清楚的阐明。

表 2 白僵菌中已知生物合成途径的化合物及其生物合成关键基因

Table 2 Biosynthesis gene clusters involved in the compounds from *Beauveria* spp.

化合物 Compound	真菌菌株 Species	生物合成骨架基因 Gene cluster	参考文献 Ref.
白僵菌素 Beauvericin	<i>B. bassiana</i>	<i>bbBeas</i>	75
	<i>Fusarium proliferatum</i>	<i>fpBeas</i>	76
	<i>Fusarium venenatum</i>	<i>fvBeas</i>	80
白僵菌交酯 Beauverolide	<i>Cordyceps militaris</i>	<i>cm3</i>	82
球孢交酯 Bassianolide	<i>B. bassiana</i>	<i>bbBsIs</i>	83
卵孢素 Oosporein	<i>B. bassiana</i>	<i>OpS2 - OpS7</i>	85
纤细素 Tenellin	<i>B. bassiana</i>	<i>tenS</i>	87,88

2.1 白僵菌素的生物合成

Xu 等^[65]从球孢白僵菌中获得编码白僵菌素的合成酶基因 *bbBeas*, 并通过基因敲除和异源表达等手段证实该基因负责白僵菌素的生物合成; 在其合成过程中, 以 *D*-2-羟基异戊酸 (*D*-Hiv) 和 *N*-甲基-*L*-苯丙氨酸 (*N*-Me-*L*-Phe) 为底物合成二肽中间化合物, 然后将 3 个该中间化合物聚合形成低聚环状化合物白僵菌素 (见图 6)。镰刀菌 *Fusarium proliferatum* 和 *Fusarium venenatum* 也可合成白僵菌素, 两者白僵菌素合成基因 *fpBeas* 和 *fvBeas* 的氨基酸序列的相似性为 62.9%, 而球孢白僵菌 *bbBeas* 基因与镰刀菌白僵菌素合成基因 *fpBeas* 和 *fvBeas* 的氨基酸序列的相似性分别为 74% 和 58.4%, 镰刀菌与球孢白僵菌的白僵菌素合成基因中独特的序列差异可能是其高产量的关键因素^[66]。Bassiatin 是白僵菌素三聚体的一个环化单体单元, 参与了白僵菌素的生物合成, 因此可能是该途径的旁路产物^[67]。Kim 等^[68]发现, 白僵菌素合成酶是球孢白僵菌中一种新型的 CaM 结合蛋白, 在白僵菌素的生物合成过程中, 能够以 Ca^{2+} 依赖的方式与 CaM 相互作用。而球孢白僵菌 2-酮异戊酸还原酶 (BbKIVR) 可在由环境刺激介导的白僵菌素生物合成中通过 CaM 信号传导途径发挥重要作用^[69]。Yu 等^[70]将 KIVR 工程化到酿酒酵母 BJ5464-NpgA 中, 进一步提高了白僵菌素的产量, 并通过加入 *l*-Val 改善了 KIVR 底物的供应, 增加了白僵菌素的产量; 并利用该表达系统表征了来自 *F. venenatum* NRRL 26139 的白僵菌素合成酶 FvBEAS。白僵菌素合成酶催化白僵菌素合成

时, 在 $\text{C}_1\text{-A}_1\text{-T}_1\text{-C}_2\text{-A}_2\text{-MT-T}_{2a}\text{-T}_{2b}\text{-C}_3$ 域结构中, C_3 和 C_2 轮流将两种生物合成前体 *D*-2-羟基异戊酸 (*D*-Hiv) 和 *L*-苯丙氨酸 (Phe) 加入到二肽链中, 最后 C_3 使链环化, Yu 等^[71]通过使 C_2 和 C_3 与两个 SNAC 连接的前体反应重建了体外白僵菌素的生物合成。

2.2 白僵菌交酯类化合物的生物合成

白僵菌中的白僵菌交酯化合物生物合成还未有研究, 但 Wang 等^[72]阐明了蛹虫草 (*Cordyceps militaris*) 中白僵菌交酯的生物合成基因簇, 并推测其生物合成是在 PKs-NRPs 杂合装配线上完成的。BlastP 分析发现了白僵菌中白僵菌交酯类化合物生物合成基因簇, 与蛹虫草中相应基因簇基因的氨基酸序列的相似性到达 72.9% (见图 7A)。在其生物合成过程中, 首先 HR-PKS Cm3B 催化乙酰辅酶 A、丙二酸单酰辅酶 A 和 SAM 合成聚酮中间体, 然后 ATP 依赖性乙酰辅酶 A 连接酶 Cm3D 将聚酮中间体转化为硫酯的形式, 乙酰基转移酶 Cm3C 再将聚酮中间体转运至 NRPS Cm3A 中的第一个 T 结构域。Cm3A 将聚酮中间体、*L*-苯丙氨酸、*L*-丙氨酸和 *D*-亮氨酸 (或 *D*-allo-异亮氨酸) 组装起来以形成 beauverolide I (或 beauverolide III) (见图 7B)。

2.3 球孢交酯的生物合成

Xu 等^[73]最先克隆了球孢白僵菌的 *bbBsls* 基因, 该基因编码一个非核糖体肽合成酶 (NRPS), *bbBsls* 基因缺失突变菌株不再产生球孢交酯说明 *bbBsls* 基因参与了球孢交酯的生物合成, 尽管 *bbBsls* 基因所在基因簇的其他基因的功能仍未得到进一步

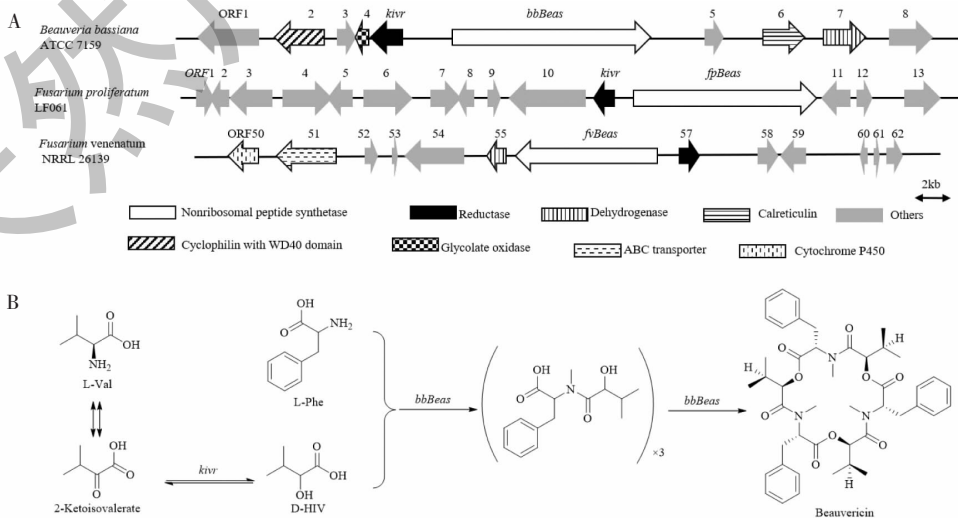


图 6 白僵菌素生物合成基因簇 (A) 及其生物合成途径 (B)

Fig. 6 Biosynthetic gene cluster of beauvericin (A) and biosynthetic pathway (B)

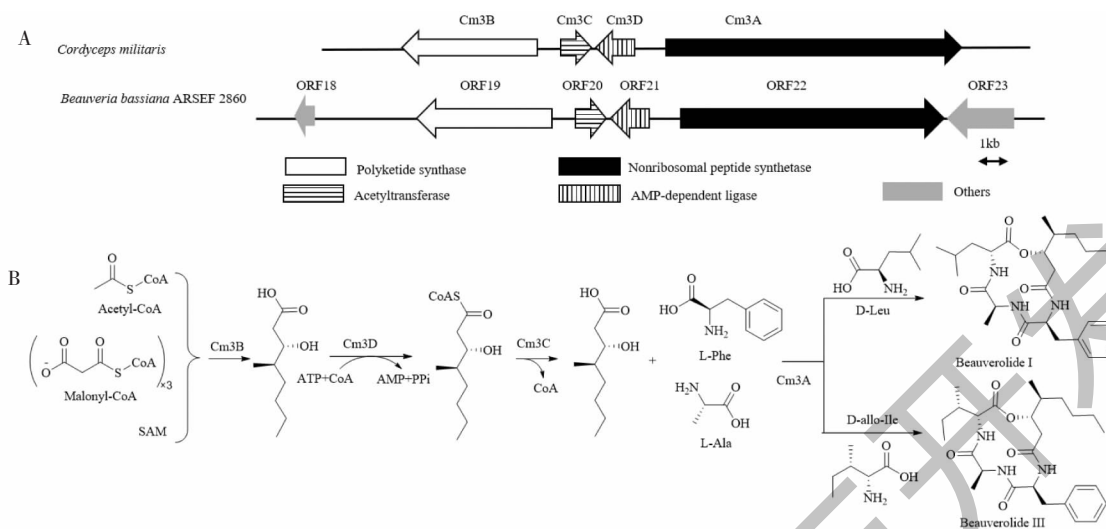


图7 白僵菌交酯类化合物生物合成基因簇(A)及生物合成途径(B)^[72]

Fig. 7 Biosynthetic gene cluster of beauverolides (A) and the putative biosynthesis pathway (B)

的验证(见图8A),但可结合已知环缩肽生物合成机制和球孢交酯的结构特征和基因簇构成对球孢交酯的生物合成途径进行推测。在其假定的生物合成过程中,首先以D-2-羟基异戊酸(D-Hiv)和N-甲基亮氨酸(N-Me-Leu)作为底物合成二肽中间化合物,然后球孢交酯合成酶通过对该中间化合物进行递归缩合来催化球孢交酯的形成(见图8B)。Boecker等^[74]将**bbBsls**基因导入黑曲霉进行异源表达并喂养前体物质15 mM D-Hiv,将**bbBsls**基因成功表达且球孢交酯的产量达到 378.77 ± 59.74 mg/L。

2.4 卵孢素的生物合成

Feng等^[75]首先阐明了卵孢素的生物合成途径,该途径涉及一个含有七个生物合成基因的基因簇(图9A),其中PKS卵孢素合酶1(OpS1)催化乙酰辅酶A和3个丙二酸单酰辅酶A生成苔色酸,苔色酸被羟化酶OpS4羟化为中间体6-甲基-1,2,4-苯三酚,该中间体可被非酶促氧化为5,二脱氧-卵孢素或被双加氧酶OpS7酶促氧化为6-甲基-1,2,4,5-苯四酚,6-甲基-1,2,4,5-苯四酚通过过氧化氢酶OpS5进一步二聚为卵孢素(图9B)。其中OpS3编码含

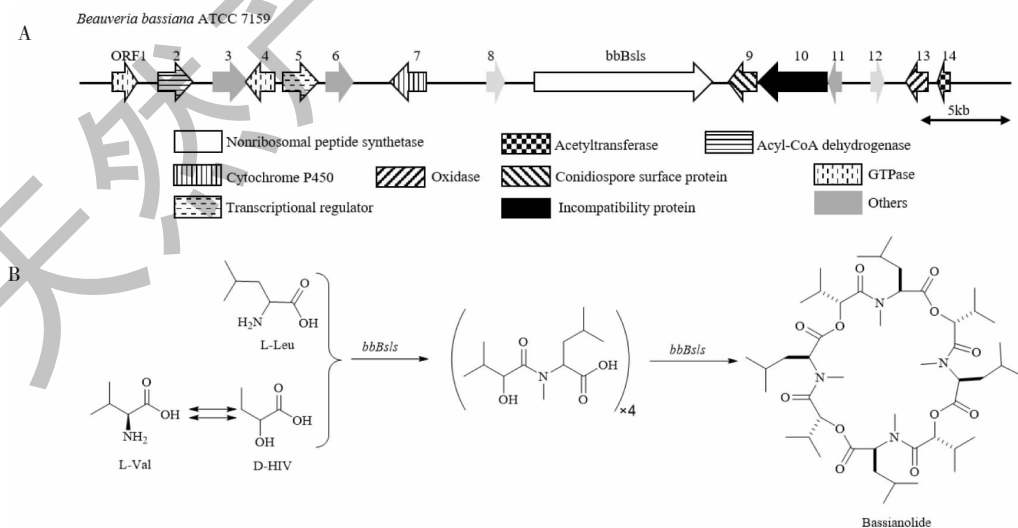


图8 球孢交酯生物合成基因簇(A)及其假定的生物合成途径(B)

Fig. 8 Biosynthetic gene cluster of bassianolide (A) and putative biosynthesis pathway (B)

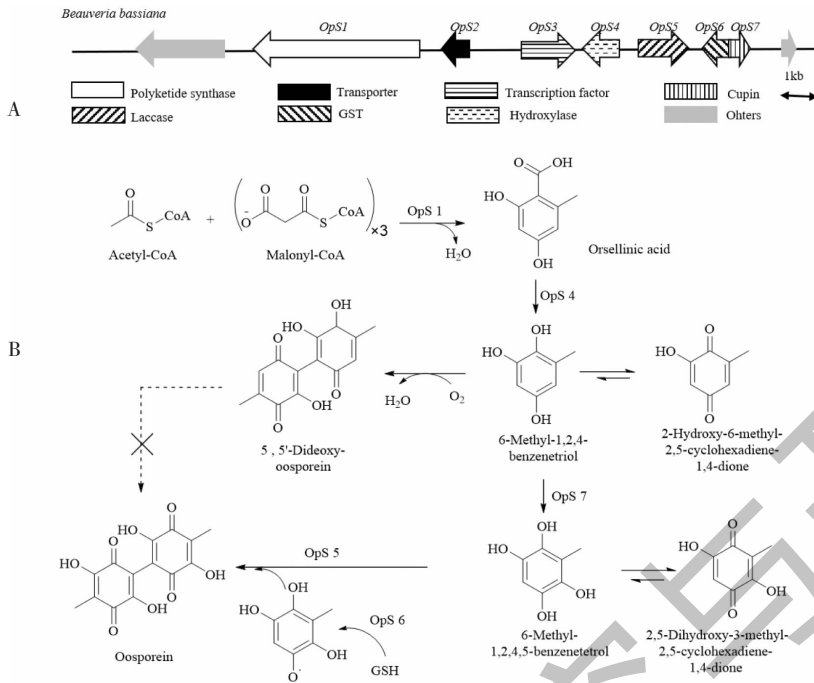


图9 卵孢素生物合成基因簇及其生物合成途径

Fig. 9 Biosynthetic gene cluster of oosporein and the biosynthetic pathway

有 Gal₄ 的 Zn₂Cys₆ 结构域的转录因子,该基因的缺失会导致突变株中与卵孢素生物合成相关的其他基因表达失活,而 OpS3 的过表达则显著增强了基因簇其他基因的表达。此外,*Bbsmr1* 可通过调节 OpS3 实现负调节作用^[37],*Bbsmn2* 则为 pH 依赖性负调节剂,可根据外界 PH 变化进行调整,以增加球孢白僵菌的毒力并促进菌株的生长^[76]。

2.5 纤细素的生物合成

早在 2007 年白僵菌纤细素的生物合成基因簇和生物合成途径就已经得到初步阐明(见图 10A),PKS-NRPS 合成酶 TenS 与 NRPS 合成酶 TenS3 的共同作用产生前体 pretenellin-A^[77]。Halo 等^[78] 利用基因敲除、反义 RNA 和基因共表达等方法对卵孢素生物合成途径中最后一步进行验证,从而完善了纤细素的生物合成途径,其中 *TenS1* 编码的细胞色素 P450 氧化酶催化 pretenellin-A 发生氧化环扩展,使五元环结构形成 2-吡啶酮六元环,形成化合物 pretenellin-B, *TenS2* 编码的细胞色素 P450 单加氧酶使 2-吡啶酮环上的氮原子羟基化从而形成纤细素(见图 10B)。BlastP 分析表明 *TenS2* 属于细胞色素 P450 N-单加氧酶的相对罕见类别,其作用机理与已知的氮原子羟基化的方式均不相同。此外,prototenellin-D 是纤细素的支路代谢途径产物,可能是由基

因组中未知基因编码的氧化酶催化的;15 位羟基化的产物 pyridovericin 和 15-hydroxytenellin 的存在表明在球孢白僵菌中可能存在对聚酮化合物侧链的羟基化有选择性的其他细胞色素 P450 酶发挥作用,13-hydroxypterenellin-B 可能与 pyridovericin 是同一或其他 P450 氧化酶的产物。研究还发现了一个非纤细素的生物合成簇内的甲基转移酶可催化 15-hydroxyaltenellin N1-羟基的甲基化,而过表达簇内的特异性转录因子 TenR 后新发现包括甲基葡萄糖基化的产物在内的四个新结构的纤细素类化合物,纤细素 BGC 外部的 GT-MT(糖基转移酶-甲基转移酶)基因负责吡喃葡萄糖苷的形成^[79]。Jirakkakul 等^[57] 发现球孢白僵菌铁蛋白缺乏突变体中纤细素和铁-纤细素复合物的产量显著增加,说明铁蛋白和纤细素的生物合成之间的意想不到的联系可能是铁介导的氧化应激期间的生存策略。Heneghan 等^[80] 通过用米曲霉 amyB 启动子替换其所有四个组成基因的启动子,在异源宿主米曲霉中实现了球孢白僵菌完整纤细素生物合成途径的受控表达,这样产生的纤细素的浓度是天然宿主的五倍以上。Yakasai 等^[81] 研究了球孢白僵菌 CBS110.25 的代谢产物纤细素在表观遗传修饰剂 5-氮杂胞苷和亚磺酰基双异羟肟酸的存在下以及在纤细素生物合成基因簇的个别

基因被沉默的条件下的生物合成,发现合成了许多新化合物,这表明纤维素可能只是这条代谢途径上

各种可能产物中的一种结果。上述研究为纤维素的生产应用奠定了理论基础。

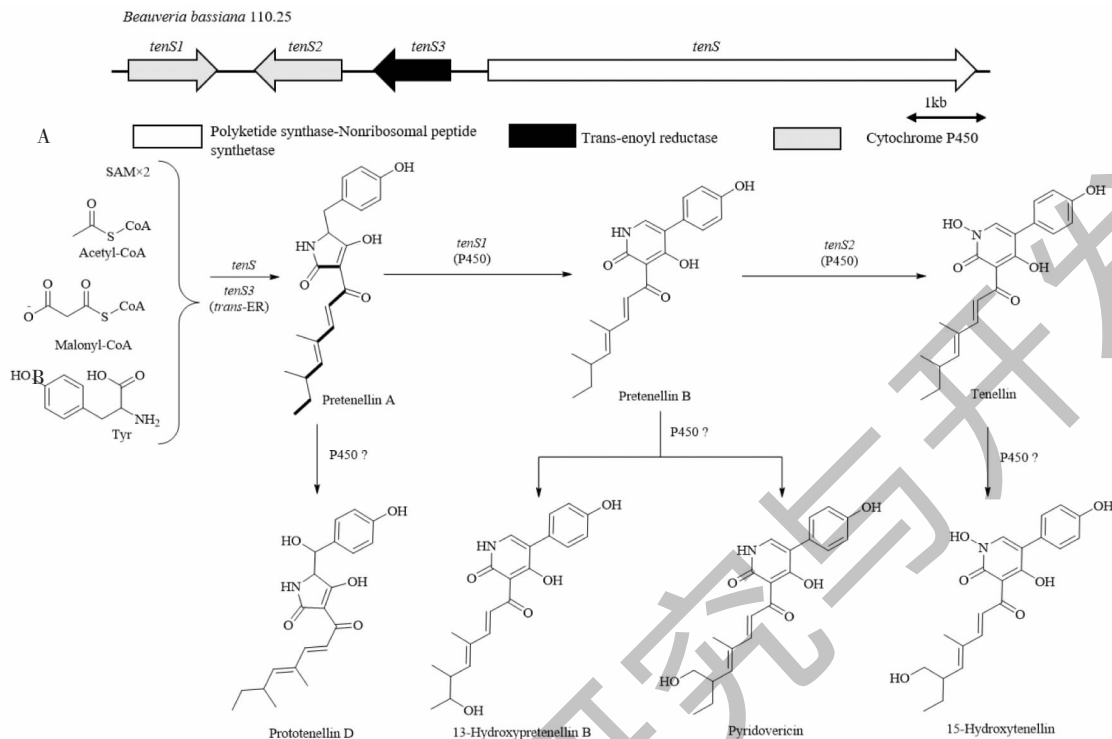


图 10 纤维素生物合成基因簇(A)及其生物合成途径(B)

Fig. 10 Biosynthetic gene cluster of tenellin (A) and the biosynthetic pathway (B)

3 展望

白僵菌作为一类重要的昆虫病原真菌,具有强大的合成天然产物的潜力,能够产生结构类型多样的活性天然产物,包括肽类、聚酮类、生物碱类、苯丙素类、萜类、核苷类等,并表现出较好的抗肿瘤、杀虫、抗菌、抗炎等活性,其应用主要集中在生物防治、生物催化等领域。此外,在活性化合物生物合成机制方面,已在白僵菌属真菌中发现了白僵菌素合成酶基因 *bbBeas*、球孢交酯合成酶基因 *bbBsls*、卵孢素合成酶基因 *OpS2 ~ OpS7* 和纤维素合成酶基因 *tenS* 分别是白僵菌素、球孢交酯、卵孢素和纤维素骨架结构生物合成的关键酶基因,白僵菌交酯类化合物在蛹虫草 (*Cordyceps militaris*) 中的生物合成机制得到阐明,其合成酶基因 *cm3* 负责该化合物的生成,但在白僵菌属真菌中的生物合成机制尚未得到研究证实。并且,白僵菌素和纤维素已通过异源表达策略使其产量获得大幅度的提高。在后基因组时代,合成生物学相关研究策略和技术的发展将大大促进白僵菌天然产物在药理活性应用和生物合成方面的研

究,进而必将促进白僵菌来源的新结构活性天然产物的基因组挖掘和发现以及已知重要活性分子的开发应用。

参考文献

- 1 Krasnoff SB, et al. Siderophores from the entomopathogenic fungus *Beauveria bassiana* [J]. J Nat Prod, 2020, 83: 296-304.
- 2 Sood S, et al. Pharmacological and therapeutic potential of beauvericin: A short review [J]. J Proteomics Bioinf, 2017, 10: 18-23.
- 3 Escrivá L, et al. Transcriptomic study of the toxic mechanism triggered by beauvericin in Jurkat cells [J]. Toxicol Lett, 2018, 284: 213-221.
- 4 Lu CL, et al. Beauvericin-induced cell apoptosis through the mitogen-activated protein kinase pathway in human nonsmall cell lung cancer A549 cells [J]. J Toxicol Sci, 2016, 41: 429-437.
- 5 Manyes L, et al. Beauvericin and enniatin B effects on a human lymphoblastoid Jurkat T-cell model [J]. Food Chem

- Toxicol, 2018, 115:127-135.
- 6 Mallebrera B, et al. Mechanisms of beauvericin toxicity and antioxidant cellular defense [J]. Toxicol Lett, 2016; S2142816869.
- 7 Caloni F, et al. Beauvericin; the beauty and the beast [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2020, 75:103349.
- 8 Brahmachari G. Bioactive Natural Products: Chemistry and Biology [M]. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2015:286.
- 9 Shekhar-Guturja T, et al. Dual action antifungal small molecule modulates multidrug efflux and TOR signaling [J]. Nat Chem Biol, 2016, 12:867-875.
- 10 Fukuda T, et al. New beauvericins, potentiators of antifungal miconazole activity, produced by *Beauveria* sp FKI-1366 - I. Taxonomy, fermentation, isolation and biological properties [J]. J Antibiot, 2004, 57:110-116.
- 11 Yoo S, et al. Beauvericin, a cyclic peptide, inhibits inflammatory responses in macrophages by inhibiting the NF- κ B pathway [J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2017, 21:449-456.
- 12 Zhang J, et al. Beauveria attenuates asthma by inhibiting inflammatory response and inducing lymphocytic cell apoptosis [J]. Oncotarget, 2016, 7:74557-74568.
- 13 Tomoda H, et al. Inhibition of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase activity by cyclodepsipeptide antibiotics [J]. J Antibiot, 1992, 45:1626-1632.
- 14 Shin C, et al. Beauvericin and enniatins H, I and MK1688 are new potent inhibitors of human immunodeficiency virus type-1 integrase [J]. J Antibiot, 2009, 62:687-690.
- 15 Du F, et al. Cyclohexadepsipeptides of the isaridin class from the marine-derived fungus *Beauveria felina* EN-135 [J]. J Nat Prod, 2014, 77:1164-1169.
- 16 Chung YM, et al. Suberoylanilide hydroxamic acid, a histone deacetylase inhibitor, induces the production of anti-inflammatory cyclodepsipeptides from *Beauveria felina* [J]. J Nat Prod, 2013, 76:1260-1266.
- 17 Du F, et al. Cyclodepsipeptides and other O-containing heterocyclic metabolites from *Beauveria felina* EN-135, a marine-derived entomopathogenic fungus [J]. Mar Drugs, 2014, 12:2816-2826.
- 18 Morais RP, et al. A method for destruxin analysis by HPLC-PDA-ELSD-MS [J]. J Braz Chem Soc, 2010, 21:2262-2271.
- 19 Morais-Urano RP, et al. Acaricidal action of destruxins produced by a marine-derived *Beauveria felina* on the bovine tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* [J]. Exp Parasitol, 2012, 132:362-366.
- 20 Morel E, et al. Cytotoxicity of cyclodepsipeptides on murine lymphocytes and on L 1210 leukemia cells [J]. Biomed Pharmacother, 1983, 37:184-185.
- 21 Pedras MSC, et al. The destruxins: synthesis, biosynthesis, biotransformation, and biological activity [J]. Phytochemistry, 2002, 59:579-596.
- 22 Wang B, et al. Unveiling the biosynthetic puzzle of destruxins in *Metarhizium* species [J]. PNAS, 2012, 109:1287-1292.
- 23 Baute R, et al. New insecticidal cyclodepsipeptides from the fungus *Isaria felina*. I. Production, isolation and insecticidal properties of isariins B, C and D [J]. J Antibiot, 1981, 34:1261-1265.
- 24 Langenfeld A, et al. Insecticidal cyclodepsipeptides from *Beauveria felina* [J]. J Nat Prod, 2011, 74:825-830.
- 25 Elbanna AH, et al. Scopularides revisited: molecular networking guided exploration of lipodepsipeptides in australian marine fish gastrointestinal tract-derived fungi [J]. Mar Drugs, 2019, 17:1-17.
- 26 Survase SA, et al. Cyclosporin A—a review on fermentative production, downstream processing and pharmacological applications [J]. Biotechnol Adv, 2011, 29:418-435.
- 27 Guo YX, et al. Isarfelin, a peptide with antifungal and insecticidal activities from *Isaria felina* [J]. Peptides, 2005, 26:2384-2391.
- 28 Geng GQ. Study on the inhibitory effect of *Beauveria bassiana* extract on tyrosinase activity [D]. Hefei: Anhui Agricultural University (安徽农业大学), 2011.
- 29 Mun B, et al. Synthesis and antitumor activity of (-)-bassianolide in MDA-MB 231 breast cancer cells through cell cycle arrest [J]. Bioorg Chem, 2016, 69:64-70.
- 30 Keppanan R, et al. Investigation and molecular docking studies of bassianolide from *Lecanicillium lecanii* against *Plutella xylostella* (Lepidoptera: Plutellidae) [J]. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol, 2018, 206:65-72.
- 31 Ozgor E, et al. Cytotoxic effect of fungal-sourced bassiatin on HeLa and L929 cell lines [J]. J Biotechnol, 2016, 231:S77.
- 32 Keskin N, et al. The effect of bassiatin as a novel antiseptic agent on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. J Biotechnol, 2016, 231:S76.
- 33 Smetanina OF, et al. Oxirapentyns B-D produced by a marine sediment-derived fungus *Isaria felina* (DC.) Fr [J]. Phytochem Lett, 2012, 5:165-169.
- 34 Yurchenko AN, et al. New oxirapentyn e from marine isolate of the fungus *Isaria felina* [J]. Chem Nat Compd, 2013, 49:857-860.

- 35 Yurchenko AN, et al. Oxirapentyns F-K from the marine-sediment-derived fungus *Isaria felina* KMM 4639 [J]. J Nat Prod, 2014, 77: 1321-1328.
- 36 Ramesha A, et al. Cytotoxic effects of oosporein isolated from endophytic fungus *Cochliobolus kusanoi* [J]. Front Microbiol, 2015, 6: 1-12.
- 37 Fan Y, et al. Regulatory cascade and biological activity of *Beauveria bassiana* oosporein that limits bacterial growth after host death [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114: E1578-E1586.
- 38 Smetanina OF, et al. Unique prostate cancer-toxic polyketides from marine sediment-derived fungus *Isaria felina* [J]. J Antibiot, 2017, 70: 856-858.
- 39 Gao Y, et al. Isolation and purification of toxins from a strain of *Beauveria brongniartii* and their toxicity to the larvae of *Dendrolimus tabulaeformis* [J]. Sci Agr Sin (中国农业科学). 2010, 43: 3125-3133.
- 40 Hu F, et al. Radical scavengers from the entomogenous deuteromycete *Beauveria amorpha* [J]. Planta Med, 2002, 68: 64-65.
- 41 Yamazaki H, et al. A New dibenz[*b, e*]oxepine derivative, 1-hydroxy-10-methoxy-dibenz[*b, e*]oxepin-6, 11-dione, from a marine-derived fungus, *Beauveria bassiana* TPU942 [J]. Mar Drugs, 2012, 10: 2691-2697.
- 42 Oller-López JL, et al. bassianolone: an antimicrobial precursor of cephalosporolides E and F from the entomoparasitic fungus *Beauveria bassiana* [J]. Org Biomol Chem, 2005, 3: 1172-1173.
- 43 Zenitani S, et al. Gerfelin, a novel inhibitor of geranylgeranyl diphosphate synthase from *Beauveria felina* QN22047. I. Taxonomy, fermentation, isolation, and biological activities [J]. J Antibiot, 2003, 56: 617-621.
- 44 Lee SR, et al. Beauvetetraones A-C, phomaligadione-derived polyketide dimers from the entomopathogenic fungus, *Beauveria bassiana* [J]. Org Chem Front, 2019, 6: 162-166.
- 45 Luo Z, et al. The PacC transcription factor regulates secondary metabolite production and stress response, but has only minor effects on virulence in the insect pathogenic fungus *Beauveria bassiana* [J]. Environ Microbiol, 2017, 19: 788-802.
- 46 de Souza Daniel JF, et al. Susceptibility of alphitobius diaperinus to *Beauveria bassiana* extracts [J]. Nat Prod Res, 2019, 33: 3033-3036.
- 47 Elsworth JF, et al. Cyclodepsipeptides from *Beauveria bassiana* Bals. Part 1. Beauverolides H and I [J]. J Chem Soc, Perkin Trans 1, 1977: 270-273.
- 48 Grove JF. Cyclodepsipeptides from *Beauveria bassiana*. Part 3. The isolation of beauverolides Ba, Ca, Ja, and Ka [J]. J Chem Soc, Perkin Trans 1, 1980: 2878-2880.
- 49 Jegorov A, et al. Beauverolides L and La from *Beauveria tenella* and *Paecilomyces fumosoroseus* [J]. Phytochemistry, 1994, 37: 1301-1303.
- 50 Kuzma M, et al. Sequencing of new beauverolides by high-performance liquid chromatography and mass spectrometry [J]. J Mass Spectrom, 2001, 36: 1108-1115.
- 51 Mochizuki K, et al. The structures of bioactive cyclodepsipeptides, beauveriolides I and II, metabolites of entomopathogenic fungi *Beauveria* sp. [J]. B Chem Soc JPN, 1993, 66: 3041-3046.
- 52 Namatame I, et al. Beauveriolides, specific inhibitors of lipid droplet formation in mouse macrophages, produced by *Beauveria* sp. FO-6979 [J]. J Antibiot, 1999, 52: 1-6.
- 53 Matsuda D, et al. New beauveriolides produced by amino acid-supplemented fermentation of *Beauveria* sp. FO-6979 [J]. J Antibiot, 2004, 57: 1-9.
- 54 Park Y, et al. The inhibitory effects of cyclodepsipeptides from the entomopathogenic fungus *Beauveria bassiana* on myofibroblast differentiation in A549 alveolar epithelial cells [J]. Molecules, 2018, 23: 1-10.
- 55 Nakaya S, et al. New rapid screening method for anti-aging compounds using budding yeast and identification of beauveriolide I as a potent active compound [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2012, 76: 1226-1228.
- 56 Ohshiro T, et al. Selective inhibition of sterol O-acyltransferase 1 isozyme by beauveriolide III in intact cells [J]. Sci Rep, 2017, 7: 1-9.
- 57 Jirakkakul J, et al. Tenellin acts as an iron chelator to prevent iron-generated reactive oxygen species toxicity in the entomopathogenic fungus *Beauveria bassiana* [J]. FEMS Microbiol Lett, 2015, 362: 1-8.
- 58 Andrioli WJ, et al. Isolation and characterization of 2-pyridone alkaloids and alloxazines from *Beauveria bassiana* [J]. Nat Prod Res, 2016, 31: 1920-1929.
- 59 Neumann K, et al. Cytotoxic and HLE-inhibitory tetramic acid derivatives from marine-derived fungi [J]. Nat Prod Commun, 2009, 4: 347-354.
- 60 Takahashi S, et al. The structures of pyridovericin and pyridomacrolidin, new metabolites from the entomopathogenic fungus, *Beauveria bassiana* [J]. J Antibiot, 1998, 51: 1051-1054.

- 61 Fan JH, et al. Chemical constituents of *Beauveria bassiana* toxin from a parasitic *Dendrolimus punctatus* [J]. Acta Microbiol Sin(微生物学报), 2008;596-601.
- 62 Baek S, et al. S-(-)-10,11-dihydroxyfarnesoic acid methyl ester inhibits melanin synthesis in murine melanocyte cells [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15;12750-12763.
- 63 Liu K, et al. *Beauveria bassiana*; a new *N*(6)-(2-hydroxyethyl)-adenosine-producing fungus [J]. Mycology. 2017, 8;259-266.
- 64 Yang SK, et al. Analysis of steroids in *Beauveria bassiana* culture by high performance liquid chromatography [J]. Chin J Chromatogr(色谱), 1988, 6;217-220.
- 65 Xu Y, et al. Biosynthesis of the cyclooligomer depsipeptide beauvericin, a virulence factor of the entomopathogenic fungus *Beauveria bassiana* [J]. Chem Biol, 2008, 15;898-907.
- 66 Zhang T, et al. Cloning and characterization of the gene cluster required for beauvericin biosynthesis in *Fusarium proliferatum* [J]. Sci China: Life Sci, 2013, 56;628-637.
- 67 Sussmuth R, et al. Fungal cyclooligomer depsipeptides: from classical biochemistry to combinatorial biosynthesis [J]. Nat Prod Rep, 2011, 28;99-124.
- 68 Kim J, et al. Beauvericin synthetase contains a calmodulin binding motif in the entomopathogenic fungus *Beauveria bassiana* [J]. J Gen Appl Microbiol, 2018, 64;145-147.
- 69 Kim J, et al. Calmodulin-mediated suppression of 2-ketoisovalerate reductase in *Beauveria bassiana* beauvericin biosynthetic pathway [J]. Environ Microbiol, 2016, 18;4136-4143.
- 70 Yu D, et al. Engineered production of fungal anticancer cyclooligomer depsipeptides in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. Metab Eng, 2013, 18;60-68.
- 71 Yu D, et al. Decoding and reprogramming fungal iterative nonribosomal peptide synthetases [J]. Nat Commun, 2017, 8;1-11.
- 72 Wang X, et al. Genome mining and biosynthesis of the Acyl-CoA:cholesterol acyltransferase inhibitor beauverioid I and III in *Cordyceps militaris* [J]. J Biotechnol, 2020, 309;85-91.
- 73 Xu Y, et al. Biosynthesis of the cyclooligomer depsipeptide bassianolide, an insecticidal virulence factor of *Beauveria bassiana* [J]. Fungal Genet. Biol, 2009, 46;353-364.
- 74 Boecker S, et al. *Aspergillus niger* is a superior expression host for the production of bioactive fungal cyclodepsipeptides [J]. Fungal Biol Biotechnol, 2018, 5;1-14.
- 75 Feng P, et al. Fungal biosynthesis of the bibenzoquinone oosporein to evade insect immunity [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112;11365-11370.
- 76 Luo Z, et al. Bbmsn2 acts as a pH-dependent negative regulator of secondary metabolite production in the entomopathogenic fungus *Beauveria bassiana* [J]. Environ Microbiol, 2015, 17;1189-1202.
- 77 Eley KL, et al. Biosynthesis of the 2-pyridone tenellin in the insect pathogenic fungus *Beauveria bassiana* [J]. Chembiochem, 2007, 8;289-297.
- 78 Halo LM, et al. Late stage oxidations during the biosynthesis of the 2-pyridone tenellin in the entomopathogenic fungus *Beauveria bassiana* [J]. J Am Chem Soc, 2008, 130;17988-17996.
- 79 Chen B. Gene cluster activation enables the identification of novel tenellin derivatives [C]. 2019 Annual Meeting of Mycological Society of China(中国菌种学会 2019 年学术年会), 2019.
- 80 Heneghan MN, et al. First heterologous reconstruction of a complete functional fungal biosynthetic multigene cluster [J]. Chembiochem, 2010, 11;1508-1512.
- 81 Yakasai AA, et al. Nongenetic reprogramming of a fungal highly reducing polyketide synthase [J]. J Am Chem Soc, 2011, 133;10990-10998.